

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THESE

N°

342

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

par

WEBER Izak

Né le 20 Novembre 1910, à Skole (Pologne).

**ACCIDENTS CEREBRAUX GRAVES
CONSECUTIFS A L'ADMINISTRATION
DES ARSENICAUX PENTAVALENTS**

Président : M. PASTEUR-VALLÉRY-RADOT, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, rue Deparcieux, 29
1941

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(MENTION MÉDECINE)

par

WEBER Izak

Né le 20 Novembre 1910, à Skole (Pologne).

**ACCIDENTS CÉRÉBRAUX GRAVES
CONSECUTIFS A L'ADMINISTRATION
DES ARSENICAUX PENTAVALENTS**

Président : M. PASTEUR-VALLÉRY-RADOT, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, rue Deparcieux, 29
1941



LE DOYEN... BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre Duval.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte ..	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
Professeurs sans chaire	HAZARD.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	GIROUD	Histologie.
BARIETY	Pathologie médicale.	HAGUENAU	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne).	Pathologie médicale.	HALPHEN	Oto - rhino - laryngologie.
BESANÇON (Justin).	Hydrologie.	JOANNON	Hygiène.
BONNET	Bactériologie.	LACOMME	Obstétrique.
BOULANGER	Chimie.	LANTUEJOUL ..	Obstétrique.
BOULIN	Pathologie médicale.	LAVIER	Parasitologie.
BROUET	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
CACHERA	Pathologie médicale.	LENEGRE	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.	Mlle J. LEVY ...	Pharmacologie.
COSTE	Pathologie médicale.	MARCHAL	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger).	Urologie.	MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
DELARUE	Anatomie pathologique.	MOLLARET	Pathologie médicale.
DELAY	Pathologie médicale.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
DEGREZ (H.)	Physique.	PATEL	Pathologie chirurgicale.
DESOILLE	Médecine légale.	PETIT - DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
DIGONNET	Obstétrique.	RENARD	chirurgicale.
DOGNON	Physique.	RICHET	Ophthalmologie.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.	SENEQUE	Physiologie
FUNCK - BRENTANO.	Pathologie chirurgicale.		Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.	SIGARD	Pathologie chirurgicale.
GARCIN	Pathologie médicale.	SOULIE	Pathologie médicale.
Mlle GAUTHIER-VILLARS,	Anatomie pathologique.	SUREAU	Obstétrique.
DE GENNES	Pathologie médicale.	TURPIN	Pathologie médicale.
		WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	HUGUENIN	Anatomie pathologique.
BUSQUET	Pharmacologie.	LE LORIER	Obstétrique.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
GUENIOT	Obstétrique.	PIEDELIEVRE ..	Médecine légale.
HEITZ-BOYER ..	Pathologie chirurgicale.	VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ALAJOUANINE ..
BRULE
CATHALA
CHABROL
CHEVALLIER ...
DONZELOT
DUVOIR
GASTINEL
LAROCHÉ (G.) ..
LIAN
MOREAU
SEZARY

Clinique
médicale

MM.

BASSET
BROCQ
CADENAT
FEY
GATELLIER
de GAUDART
d'ALLAINES ..
LEVEUF
MOULONGUET ..
MOURE
QUENU

Clinique
chirurgicale

MM.

EGALLE
METZGER
PORTES
VIGNES

Clinique
obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.
LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
RUPPE Stomatologie.
WEIL-HALLE Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

A MA MERE

*Je dédie ce modeste travail
bien faible témoignage de mon
profond amour et de ma grati-
tude.*

A MES FRERES ET SŒURS

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR
PASTEUR-VALLERY-RADOT

Professeur de Pathologie Médicale
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur

*Hommage reconnaissant pour
l'honneur qu'il m'a fait en ac-
ceptant la présidence de cette
thèse.*

A MON MAITRE
MONSIEUR LE DOCTEUR ROBERT WORMS
Médecin des Hôpitaux

*Qui m'a inspiré cette thèse et
m'a guidé dans sa réalisation.*

*Qu'il veuille bien trouver ici
le modeste témoignage de ma
gratitude et de ma respectueuse
affection.*

CHAPITRE I

INTRODUCTION

Les premiers arsenicaux de la série aromatique utilisés en thérapeutique avaient été des arsenicaux pentavalents, l'atoxyl et l'hectine. Mais les accidents de néphrite et surtout d'amaurose observés à la suite de leur emploi en avaient limité l'application. Au surplus la découverte des arsenicaux trivalents, arsено-benzol et novarsеноbenzol, met bientôt entre les mains des médecins une médication d'une activité plus puissante qui fait abandonner, du moins dans le traitement de la syphilis, les corps précédents.

Toutefois on le sait, les arsено-benzènes ne sont pas exempts de certains dangers et parmi les accidents dont ils sont responsables l'atteinte du système nerveux sous la forme bénigne de la crise intritoïde, ou sous la forme grave d'apoplexie séreuse est loin d'être négligeable.

Aussi dans l'espoir de réduire la toxicité médica-

menteuse l'attention se portait-elle à nouveau, il y a une vingtaine d'années, sur les composés pentavalents : l'école américaine découvre la tryparsamide, FOURNEAU le stovarsol, dont le tréparsol et l'acetylarsan représentent les dérivés. Si leur efficacité au cours de la syphilis, mis à part la paralysie générale, s'est avérée inférieur à celle des arsено-benzènes, ils trouvent par contre leur indication dans le traitement des différentes protozooses : trypanomiase, dysenterie amibienne, diverses parasitoses intestinales, paludisme et plus récemment en application vaginale dans le traitement de métrite à trichomonas. L'administration est commode puisque les uns s'utilisent par voie digestive, les autres en injections sous-cutanées. Bien plus ils semblent peu toxiques : quelques troubles digestifs, anorexie, pesanteur gastrique paraissent les seuls inconvénients de l'absorption per os de stovarsol et tréparsol, si bien que leur emploi se généralise et qu'ils sont utilisés sans crainte dans le traitement des colites non spécifiques ou de métrite banale.

Il faut savoir qu'en réalité des accidents nerveux graves peuvent être imputés à cette médication. La névrite optique est aujourd'hui bien connue. Consécutives aux injections de stovarsol sodique, elle ne survient que si l'on injecte des doses trop fortes du médicament.

Aussi en suivant les règles d'une posologie prudente, on se met à peu près à coup sûr à l'abri de cette

redoutable complication. Mais d'autres accidents céphaliques ont été observés, qu'il est impossible de prévoir et de prévenir. Notre maître, le Docteur Robert WORMS, a rapporté à la Société Médicale des Hôpitaux l'observation d'une malade qui après l'absorption par voie vaginale d'un comprimé de 0 gr. 25 de stovarsol avait été atteinte d'accidents les plus sévères, reproduisant le type d'apoplexie séreuse. Il a, à cette occasion, relevé dans la littérature un certain nombre d'observations analogues et nous a engagé à en faire l'objet de notre thèse. Cette étude offre un double intérêt. D'une part un intérêt dogmatique en raison des problèmes de pathogénie qu'elle forme. D'autre part l'éventualité de tels accidents, fort rares, nous nous empressons de le dire, est peu connue des médecins. Ils risquent, s'ils surviennent, de donner lieu à des erreurs de diagnostic. Comment n'hésiterait-on pas à première vue à établir entre l'ingestion de quelques comprimés d'un produit réputé inoffensif et une crise convulsive inopinée un rapport de cause à effet. C'est là l'intérêt pratique de la question sur lequel nous voulons surtout insister.

CHAPITRE II

ETUDE CLINIQUE

Les arsenicaux pentavalents, écrit SEZARY, « n'ont pas la plupart des inconvénients du 914 ou du moins ils ne les ont qu'avec une grande rareté. Ils peuvent cependant provoquer de la fièvre, de l'érythrodermie, une névrite arsenicale. Mais ils offrent aussi certains dangers propres.

Par voie buccale le stovarsol et la tréparsol provoquent assez souvent des troubles digestifs. Faits plus inquiétants, on a attribué à l'ingestion de tréparsol trois cas de mort survenus au milieu de symptômes hémorragiques ou méningés. Par voie sous cutanée l'arsenic pentavalent présente son plus grand danger qui est la névrite optique (1) ». Cette dernière complication particulièrement bien étudiée par SEZARY et ses collaborateurs restera en dehors de notre travail.

Sezary. Traitement de la Syphilis, 1937, Paris.

Nous n'envisagerons ici que des accidents encéphaliques. Notre maître WORMS nous en a, communiqué quinze observations recueillies dans la littérature française et étrangère qui nous permettront d'en tracer la symptomatologie.

Ces accidents constituent-ils, comme il a été dit, des dangers *propres* des arsenicaux pentavalents ?

Nous ne le pensons pas. Le tableau des accidents cérébraux consécutifs à l'emploi de stovarsol ou treparsol reproduit en général trait pour trait celui des accidents cérébraux graves des arseno-thérapies trivalentes, tels qu'ils ont été décrits en France à la suite de MILIAN sous le nom d'apoplexie séreuse, à l'étranger sous le nom d'encéphalite hémorragique ou de purpura du cerveau et auxquels avec SEZARY il est préférable sans préjuger la nature des lésions d'attribuer le terme d'encéphalopathie arsenicale. Nous en rappellerons rapidement les caractères. Deux jours après la première ou la seconde injection de 914, quelquefois plus tardivement, le malade se plaint brusquement de céphalée. Son visage est vultueux, les conjonctives injectées. Il a des vomissements, qui parfois deviennent sanglants. Bientôt il est en proie à des crises épileptiformes qui se répètent, deviennent subintrantes. Quelques heures plus tard il tombe dans le coma et dans la majorité des cas il ne tarde pas à succomber. C'est

un tableau semblable qui se dégage de la lecture des observations que nous rapporterons plus loin en détail. Toutefois nous assistons sur ce fait que dans la majorité des cas, malgré la gravité du tableau initial l'évolution se termine ici par la guérison. Dans la plupart des observations que nous avons colligées le médicament en cause était absorbé par voie buccale sous forme de Tréparsol ou Stovarsol ou de l'homonyme allemand de ce dernier, le Spirocid.

Les accidents surviennent parfois tardivement plus souvent dès le début de la cure. Ils débutent brusquement par une sensation de malaise mal défini, accompagné de nausées, de douleurs lombaires et surtout d'une céphalée frontale ou occipitale qui croît d'heure en heure. Dans certains cas apparaît à ce moment un exanthème morbilliforme ou scarlatiniforme qui couvre le cou, la poitrine, l'abdomen et la face antérieure des cuisses. Les troubles digestifs se manifestent. Vomissements, parfois même sanglants (comme dans l'observation de MAY), une diarrhée parfois incoercible. La température atteint 38°, 38°5, le pouls s'accélère. L'élévation de la tension artérielle est notée dans plusieurs observations, de haute valeur pronostique ainsi que l'hyperthermie, comme nous aurons à y revenir.

L'état général s'aggrave rapidement. En proie à une agitation anxieuse, un véritable délire (Obs. de M-

LIAN), ou au contraire somnolent, le malade ne cesse de se plaindre de douleurs de la tête. Dans d'autres cas, au contraire, les prodromes sont atténués et les accidents nerveux graves sont les premiers en date.

On peut en distinguer trois formes :

1°) Une forme convulsive la plus fréquente ;

2°) Une forme hémiplegique ;

3°) Une forme apoplectique dont l'observation de DARGEIN et DORÉ en représente le seul exemple.

Dans la *forme convulsive*, les crises épileptiformes apparaissent 24 heures en général après les premiers troubles, parfois de façon plus précoce. La crise elle-même n'a pas de caractères particuliers. C'est un accès de convulsions généralisées, de courte durée, accompagnées ou non de morsure de la langue et d'une émission involontaire d'urine. Les crises se répètent avec une fréquence variable. Parfois espacées, trois au quatre dans le courant de la journée, tantôt subintrantes, mais dans un cas comme dans l'autre, le malade ne tarde pas à tomber dans un coma complet.

L'examen neurologique révèle alors le plus souvent l'existence d'une hypertonie diffuse, la nuque raide, il existe un signe de Kernig. Les réflexes tendineux sont le plus souvent vifs, il existe fréquemment un signe de Babinski bilatéral. Parfois coexistent des signes de

lésions du foyer, sous forme d'hémiplégie comme dans l'observation de MAY. Dans l'observation de WORMS un symptôme oculaire assez rare est signalé; aux mouvements incessants des globes dans l'orbite s'ajoutent des variations du diamètre des pupilles qui passent, sans interruption et sur un rythme assez lent, par des alternatives de constriction et de dilatation.

Dans ce tableau les troubles de la respiration, du pouls, de la température et de la tension artérielle prennent une importance pronostique capitale. L'accélération inspiratoire mais surtout l'apparition d'un rythme de Cheyne-Stokes, l'accélération progressive du pouls ou son irrégularité, l'hyperthermie croissante dépassant 42° (dans l'observation de MILIAN), l'élévation progressive de la tension artérielle constituent des signes du plus fâcheux pronostic.

La ponction lombaire a été pratiquée chez plusieurs malades. Il faut souligner que les modifications du liquide céphalo-rachidien sont loin d'être les mêmes d'un malade à l'autre. Tantôt il existe une forte hyperalbuminorachie (4 gr. 50 dans l'obs. DARGEIN et DORÉ) contrastant avec une lymphocytose modérée. Tantôt, au contraire, l'albumine n'est que faiblement augmentée et la réaction cellulaire est importante. Dans l'observation de WORMS où à douze ans de distance la malade a été atteinte des mêmes accidents, lors de la première atteinte, l'albumine est de 1 gr. 90 et

il existe 55 lymphocytes par mm³, lors de la seconde atteinte, l'albumine est de 2 gr. 70 et il existe 10 éléments seulement à la cellule de Nageotte.

EVOLUTION :

Rien ne laisse prévoir l'évolution de ces accidents. Ni leur mode de début ni l'intensité de leurs signes cliniques. Certains cas révèlent d'emblée un tableau clinique extrêmement grave et l'évolution se fait vers la mort dans un coma hyperthermique.

Dans l'observation de MILIAN la mort survient au bout de 48 heures, en 24 heures dans l'observation de MAY.

Dans le cas de CZETVERIKOW et SEMENOFF, au contraire, le coma se prolonge avec alternatives d'amélioration et d'aggravation et le malade ne meurt qu'un mois après le début des accidents.

Dans d'autres cas, au contraire, malgré l'apparence dramatique du tableau initial l'évolution est favorable.

La température baisse, les convulsions s'espacent puis disparaissent et le malade sort progressivement du coma. Ainsi en est-il dans les observations de WORMS, d'ASCHNER, de SEFREDIN CELIK, de REITER et de ISAAK ou le coma s'est cependant prolongé pendant 2 à 3 jours. Il est fréquent de noter à la suite de celui-ci la persistance de certains troubles; aphasie du

type Wernicke qui se manifeste pendant quelques heures dans le cas de WORMS; troubles amnésiques dans cette même observation que CHAVAGNY avait déjà notés dans un cas d'apoplexie séreuse arséno-benzolique; troubles sphinctériens.

Ces troubles ne se prolongent pas au delà d'une semaine et le malade entre en convalescence pour guérir sans séquelles. Cette forme convulsive est la plus fréquente mais les accidents cérébraux peuvent revêtir d'autres aspects.

Forme hémiplégique. — Nous en avons deux exemples. Hémiplégie gauche dans l'observation de BAUDOUIN; hémiplégie droite avec aphasie dans celle de SUKRU. Il n'y a d'ailleurs pas de limites très tranchées entre la forme convulsive et la forme hémiplégique. Le siège et l'intensité des lésions congestives dont le mécanisme doit rester le même d'un cas à l'autre, détermine sans doute ces différences de symptomatologie.

Forme apoplectique. — La forme apoplectique dont l'observation de MAY et celle de DARGEIN représentent l'exemple, ne s'oppose pas davantage aux précédents.

Le malade de MAY tombe brusquement dans un coma complet, mais au cours de ce coma avec signes d'hémiplégie apparaissent quelques accès de contrac-

tures des quatre membres. Dans ces deux cas la mort est survenue moins de 12 heures après le début du coma.

A côté de ces formes d'allure si sévère nous signalerons aussi les accidents nerveux bénins.

Un malade de IZAR qui a mal supporté une première cure de Stavarsol reprend le traitement après un mois d'interruption. Quelques heures après la prise d'un demi comprimé il éprouve un frisson, les extrémités se cyanosent, le visage pâlit et le malade tombe dans un état de somnolence avec des douleurs diffuses qui persistent 24 heures, laissant à sa suite une grande prostration.

Dans l'observation de SCHWARZ au deuxième jour de la cure par SPIROCID apparaît une violente céphalée, accompagnée d'un exanthème prurigineux et d'un œdème de Quincke.

Dans l'observation d'OSSIPIANTZ chaque prise de Stovarsol est suivie après un délai de 10 à 12 heures d'un état passager de céphalée et de délire accompagné de troubles digestifs et d'une éruption hémorragique. A 8 reprises les mêmes accidents se reproduisent sans tendance à l'aggravation. Il faut noter que chez ce même malade les injections intra-veineuses de Novar pratiquées simultanément ont été tolérées d'une façon

parfaite. Ces accidents sans gravité sont intéressants à rapprocher des accidents précédents; nul doute qu'ils ne ressortissent à la même pathogénie.

CHAPITRE III

ETIOLOGIE

1°) LE MEDICAMENT.

Dans une seule de nos observations il s'agit de l'acetylarsan. Le plus souvent le médicament en cause est le Tréparsol ou le Stovarsol (employé en Allemagne sous le nom de Spirocid).

2°) LA VOIE D'INTRODUCTION.

a) *Voie sous-cutanée* : elle était utilisée dans le cas de traitement par l'acetylarsan ou par le Stovarsol sodique.

b) *Voie buccale* : c'est elle qui est le plus souvent employée puisque nous l'avons dit que la majorité d'observations se rapportent à des cures par le Stovarsol. REITER insiste sur ce fait que son malade était atteint d'angine et stomatite ulcéreuse et que la résorption du médicament a pu ainsi être accélérée au niveau

des lésions. Mais cette circonstance reste un cas particulier.

c) *Voie vaginale*. Nous la trouvons signalée dans l'observation de WORMS. L'auteur à ce propos a souligné que la muqueuse du vagin constitue pour l'arsenic comme pour le mercure une surface de puissante absorption. Il existe, dans la littérature médico-légale, plusieurs observations d'empoisonnement criminel, ou l'arsenic fut administré de la sorte; l'une, entre autres, citée par BROUARDEL (1), d'un paysan qui fit périr successivement ses trois femmes, par introduction, dans le vagin, de boulettes de farine et d'acide arsénieux.

3°) LES DOSES.

Dans trois observations seulement les accidents sont survenus tardivement à la suite d'un traitement prolongé ou la dose totale avait dépassé 5 gr. de Stovarsol.

Mais le plus souvent les accidents surviennent dès le début de la cure après la prise de quelques comprimés seulement, (un seul dans l'observation de WORMS). Une circonstance bien particulière que nous empruntons également à l'observation de ce dernier auteur

Brouardel. Les empoisonnements criminels et accidentels. Paris 1902.

est la répétition des accidents à douze ans de distance survenant la première fois après une injection d'acétylarsan, la seconde fois douze ans plus tard, après la prise d'un comprimé de Stovarsol et cependant dans l'intervalle la malade avait pu supporter sans dommage une première cure stovarsolique.

4°) CAUSES PREDISPOSANTES.

Il s'agissait pour la plupart de sujets relativement jeunes et indemnes de toute tare organique, sauf dans deux cas de paralysie générale et d'un cas de syphilis diagnostiquée sérologiquement.

Dans le quatrième cas enfin, au moment de l'administration du médicament, le malade se trouvait en convalescence après une grippe compliquée de congestion pulmonaire.

CHAPITRE IV

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les études anatomo-pathologiques des accidents cérébraux des arsenicaux sont fort rares dans la littérature médicale. Nous devons à deux auteurs russes CZETVERIKOW et SEMENOFF (1) une description macro- et microscopique des lésions du cerveau d'un malade ayant succombé au cours du traitement par le stovarsol. Il s'agissait d'une femme de 28 ans, traitée pour parasitose intestinale et qui avait reçu seulement 4 comprimés de 0 gr. 25 de stovarsol.

Après avoir présenté successivement des crises convulsives généralisées et un état comateux avec fièvre la malade mourut (Obs. 9).

1°) AUTOPSIE :

Examen macroscopique des organes :

Hyperémie du cerveau avec œdème méningé.

(1) Czetwerikow et Semenoff : Travail de l'Hôpital neurologique.

Congestion du lobe supérieur du poumon droit.

Myocardite parenchymateuse.

Glomerulo-néphrite et dégénérescence, graisseuse du rein.

Dégénérescence hépatique.

2°) EXAMEN MICROSCOPIQUE DU CERVEAU.

Dans la région du lobule paracentral droit on note un épaississement des parois vasculaires avec hyperémie et dilatation des vaisseaux et une infiltration périvasculaire.

Dans la région du lobule paracentral gauche on observe les mêmes phénomènes avec en outre hémorragie cérébrale.

Dans la région du gyrus central antérieur droit et gauche on note de l'œdème avec dépôt des pigments dans les cellules pyramidales et l'existence de neurophagie au niveau de certaines cellules.

Les plexus choroïdiens au niveau des ventricules latéraux sont très dilatés et gorgés de sang.

Pas d'hémorragie visible.

Le cortex du cervelet présente également des vaisseaux dilatés avec parois épaissies.

Il existe des lésions cellulaires au niveau du chiasma optique des deux côtés.

On note une hyperémie au niveau du pédoncule cérébral.

Au niveau des reins : néphrite aiguë avec modification très nette de la structure des tubes contournés.

Phénomènes de dégénérescence au niveau du parenchyme hépatique.

En résumé : en ce qui concerne le système nerveux central, il faut noter l'existence de modification à caractère inflammatoire et toxique. Il existe des réactions vasculaires très nettes avec phénomènes d'hémorragie et de stase. Par ailleurs on note un épaississement des parois vasculaires et une infiltration périvasculaire. Une dégénérescence cellulaire très nette existe au niveau du chiasma optique et des tubercules quadrijumeaux. Les fibres myéliniques n'ont pas souffert.

CHAPITRE V

P A T H O G É N I E

Il convient de distinguer :

- 1°) Le mécanisme pathogénique des accidents;
- 2°) La pathogénie dans son ensemble.

En ce qui concerne le mécanisme pathogénique la majorité des auteurs est d'accord pour considérer qu'il s'agit d'une brusque vasodilatation dans le domaine de la circulation cérébrale, sans doute par inhibition de la fonction vaso-constrictrice du sympathique.

En ce qui concerne la pathogénie, on sait que les accidents des arsenicaux peuvent ressortir à quatre mécanismes. Réveil des lésions syphilitiques; biotropisme; intoxication et intolérance. Le premier mécanisme n'a guère sa place ici, car la majorité des malades traités n'étaient pas des syphilitiques. Le biotropisme dans le cas des accidents cérébraux n'a été défendu que par M. MILIAN pour lequel certains acci-

dents seraient dûs à une méningite biotropique qu'il oppose aux accidents encéphaliques d'origine toxique. Mais la discussion porte surtout sur la distinction entre l'intoxication proprement dite et l'intolérance. Nous n'insisterons pas sur les arguments mis en avant pour défendre l'une et l'autre de ces théories.

Le problème comporte encore nombre d'incertitudes.

Mais quand on voit chez nos malades les accidents les plus graves éclater inopinément après la prise de quelques centigrammes d'un médicament que tant d'autres malades supporteront sans dommage à des doses considérablement plus élevées; quand on considère d'autre part la ressemblance qu'affecte l'encéphalopathie arsenicale avec certains accidents de choc, avec les complications cérébrales de la maladie de Quincke, de la maladie sérique et de la vaccinothérapie, c'est à la théorie d'intolérance qu'on est tenté de souscrire.

CHAPITRE VI

TRAITEMENT

Nous ne saurons trop insister sur la conduite thérapeutique à tenir en présence de ces malades. Il n'existe pas de traitement efficace dans le sens propre du mot. L'adrénaline a été préconisée à juste titre par ceux qui ont pensé à une analogie entre ces accidents et la crise nitriloïde et relevant tous les deux d'une vaso-dilatation intense et généralisée par paralysie du sympathique.

Le médicament est administré par voie buccale, sous-cutanée ou intraveineuse. On emploiera des doses fortes qui seront renouvelées souvent. Dans nos cas ces doses pourront être renouvelées tous les jours. Mais dans certaines de nos observations citées plus loin la mise en œuvre précoce du traitement par adrénaline, n'empêcha pas le développement progressif de l'état comateux ni l'apparition de convulsions.

Il est difficile de se prononcer sur la valeur des injections de strychnine préconisées par ALAJOUANINE.

Certains auteurs étrangers ont pratiqué des injections intraveineuses du sérum glucosé à 20 et même 50 % en lui associant quelques unités d'insuline.

L'administration d'acide ascorbique préconisée par DAINOW mérite d'être mentionnée. Il est difficile de tenir compte de la valeur de ces thérapeutiques, étant donné, que certains cas évoluent favorablement sans aucune médication, tandis que d'autres aboutissent à la mort malgré le traitement. Ces traitements méritent néanmoins d'être essayés dans tous les cas. On pourrait selon les circonstances y ajouter un traitement symptomatique, en donnant :

- des anti-convulsifs : gardénal et chloral,
- des tonicardiaques : ouabaïne, solucamphre, spartéine,
- des révulsifs : glace sur la tête, bains chauds, enveloppements sinapisés,
- des antispasmodiques : bromure de potassium et chlorure de calcium.

Mais c'est surtout le traitement prophylactique qui a ici une importance particulière. On tâtera la susceptibilité du sujet à la médication arsenicale, on ne donnera que des doses faibles au début pour n'augmenter que modérément. Mais surtout le malade sera mis sous surveillance médicale au cours du traitement. On arrêtera la médication en cas d'infection intercurrente ou au moindre signe d'intolérance.

CHAPITRE VII

OBSERVATIONS

OBSERVATION I. — *Un cas de mort par tréparsol.* (1)

Madame X..., âgée de quarante-trois ans est au début d'une grossesse. Elle ne présente aucun antécédent ni aucun symptôme de spécificité; son Wassermann est négatif ainsi que celui de son mari et elle a eu, précédemment, un enfant parfaitement bien portant. Mais dans l'intervalle, elle a présenté deux fausses-couches, et un spécialiste consulté, lui conseille par mesure de prudence un traitement par tréparsol. Le traitement est prescrit pour quatre jours à doses croissantes, en commençant par un comprimé et en augmentant chaque jour d'un comprimé pour terminer par quatre.

La dose totale est ainsi 10 comprimés, soit 2 gr.50 de médicament, chez une femme robuste et ne présentant aucune tare organique.

Le traitement est commencé le jeudi et les 2 premiers jours se passent sans incidents.

(1) Etienne May. Société Médicale des Hôpitaux, Juin 1926.

Le samedi, jour où la malade absorbe 3 comprimés, elle accuse un peu de pesanteur d'estomac et quelques coliques; mais elle n'y prête pas attention et cela ne l'empêche pas de prendre le lendemain dimanche les 4 derniers comprimés prescrits. Les petits troubles digestifs persistent le lundi, un peu plus accentués peut-être, mais sans revêtir de caractère alarmant. Le mardi, la malade est plus mal à l'aise au réveil; elle vomit dans la matinée, après le déjeuner, nouveaux vomissements qui cette fois, sont teintés de sang. Vers 5 heures, brutalement, les grands accidents éclatent. Après une courte période où la malade ne trouve plus ses mots, elle tombe frappée d'apoplexie, et à partir de ce moment, ne reprendra plus connaissance.

Lorsque je la vois vers 9 heures du soir, elle est en plein coma, la face extrêmement vultueuse, avec un stertor accentué. Elle présente une hémiplégie gauche et à des intervalles assez rapprochés des violentes crises de contracture des quatre membres. Dans la seconde moitié de la nuit, les vomissements reprennent sous forme des grands hématemèses de sang noir, et la mort survient vers 5 heures du matin, environ douze heures après le début des accidents.

OBSERVATION 2. — *Accidents cérébraux graves consécutifs à l'administration, par voie vaginale d'un comprimé de stovarsol (1).*

Mme B..., âgée de soixante-cinq ans, qui se plaignait d'une leucorrhée banale, entreprend, au mois de Mars 1938, un traitement par le stovarsol, employé sous forme de comprimés friables à l'usage vaginal.

Mme B..., se trouve bien de la médication, et peut la suspendre au bout de peu de jours. Sur ces entrefaites, elle contracte une grippe sévère, compliquée de congestion pulmonaire, d'évolution traînante qui l'oblige à garder le lit pendant plusieurs semaines.

Au mois de Juin elle entre en convalescence. Avec le premier lever les pertes blanches réapparaissent. Mme B..., se souvient alors des bons résultats obtenus, trois mois plutôt avec le stovarsol, et administre le 27 juin le dernier comprimé de 0 gr. 25 par voie vaginale.

Dans la nuit, elle est réveillée par une sensation de malaise accompagné de nausées, de céphalée et de douleurs lombo-crurales.

La température s'élève à 39°.

Le 28 juin, au matin, les signes fonctionnels se sont aggravés.

La malade présente un exanthème scarlatiniforme qui

(1) Robert Worms. Bull. et Mém. de la Société Médicale des Hôpitaux. Comm. du 13 Janvier 1939. (Résumé).

couvre tout le corps en respectant les jambes et les membres supérieurs.

Les conjonctives sont rouges, la langue recouverte d'un épais enduit brunâtre; l'haleine dégage une singulière fétidité. La malade accuse une céphalée frontale et son visage exprime l'anxiété.

Il n'existe ni troubles moteurs, ni troubles sensitifs.

Signe de Kernig très discret. Réflexes tendineux normaux, réflexe cutané plantaire en flexion.

Température : 39°. Pouls : 90. T. A. : 15,5-9.

Nous pratiquons une injection I. M. de 1/2 mmg. d'adrénaline, qui calme la céphalée. Mais celle-ci, dans la soirée, réapparaît avec plus d'intensité.

Le 29 juin au matin, elle est tout à fait inconsciente.

A l'examen, l'exanthème a disparu. On note une hypertonie musculaire avec raideur des membres et de la nuque. Hyperesthésie cutanée.

Pupilles égales, réagissant à la lumière.

Température : 39°3. Pouls : 100. T. A. : 15,5-9.

A la fin de la matinée, l'agitation fait place à un état de torpeur progressive. A midi brusquement éclate une crise de convulsions généralisées, épileptiformes, qui se prolongent 3-4 minutes, avec morsure de la langue, sans émission d'urines.

A la suite s'installe un coma complet. Le malade repose dans le décubitus, des secousses myocloniques variables dans leur siège et leur fréquence, animent les muscles des membres supérieurs, du cou et de la face. Il existe une déviation conjugagée de la tête et des yeux

d'abord vers la gauche puis vers la droite. L'hypertonie musculaire s'est accentuée. Les 4 membres sont raides, les inférieurs en extension, l'avant-bras en flexion. Hyper-reflectivité tendineuse généralisée.

Babinski très net à droite, douteux à gauche.

Pas de troubles vasomoteurs. Respiration un peu accélérée. Rétention d'urine.

Une P. L. est pratiquée :

Tension : 14 centimètres.

Albumine : 2 gr. 70.

Cytologie : 10 éléments.

Culot : lymphocytes, quelques hématies.

Sucre : 1 gr. 04.

Examen des urines : présence d'albumine, traces d'urobiline.

Dans la soirée, nous revoyons la malade avec le professeur LEMIERRE et le Docteur ALAJOUANINE. Celui-ci attire notre attention sur un symptôme oculaire rare; aux mouvements incessants des globes dans l'orbite, que nous avions remarqués depuis quelques heures, s'ajoutent des variations du diamètre des pupilles qui passent, sans interruption et sur un rythme assez lent, par des alternatives de constriction et de dilatation.

Traitement : lavements hypertoniques de sulfate de magnésie. Enveloppements sinapisés du thorax.

Le 30 Juin : température à 39°; Pouls : 80 —, T. A. — 14-8.

Coma toujours aussi profond. Disparition des myo-

clonies et des mouvements des globes oculaires. Signe de Babinski du côté droit. Rétention d'urine.

Traitement : strychnine en S. C. — 1 mmg. toutes les quatre heures.

Le 1^{er} juillet : la malade est sortie du soma. On est frappé par l'existence de troubles aphasiques de type Wernicke.

Aucune paralysie motrice. Persistance du signe de Babinski à droite.

Incontinence sphinctérienne.

Le 2 juillet : les troubles aphasiques ont disparu. Il existe encore une très légère raideur de la nuque. Réflexes vifs. Babinski à droite.

Le 3 juillet : disparition de troubles sphinctériens. Pas de Babinski. Examen neurologique normal. Dès lors, l'état s'améliore de jour en jour. Persistance d'une amnésie pendant une semaine. Convalescence rapide.

Cette encéphalopathie n'est pas la première qui frappe Mme B..., En 1926, elle avait été traitée, pour colite entretenue par un parasitisme intestinal, par des injections d'acétylarsan. Le première est bien tolérée, mais après la seconde le 6 novembre, réaction violente avec angoisse, algies diffuses et température à 41°.

Le 7 novembre, les douleurs se sont atténuées. Température : 38°6.

Le 11 novembre sans aucun prodrome, éclate une crise éclamptique typique à laquelle fait suite le coma.

Une P. L. est pratiquée le 12 novembre.

Examen du liquide :

Albumine : 1 gr. 90.

Sucre : 1 gr. 03.

Cytologie : 55 éléments par mm³.

Culot : lymphocytes, très rares polys.

L'état comateux persiste 48 heures avec raideur de la nuque et signe de Kernig sans signe de localisation.

Le 14 novembre, la malade reprend progressivement conscience. Elle demeure encore désorientée pendant deux ou trois jours, puis son état s'améliore rapidement.

OBSERVATION 3. — *Schweres cerebrales Krankheits bild nach Spirocid. (Stovarsol) (1).*

Femme X..., âgée de 34 ans, très nerveuse fait une angine de Vincent et prend pendant quatre jours 8 tablettes de stovarsol, pendant les quatre jours suivants encore 4 tablettes. Le neuvième jour, la malade présente un exanthème. On interrompt le traitement.

La malade va mieux, mais deux jours après le 21 novembre il y a apparition d'un état confusionnel, avec :

Température à 37°4.

Pouls à 104.

La langue est chargée, la sensibilité touchée.

Les réflexes sont vifs, pas de clonus.

Pas de raideur de la nuque.

(1) Wiener Klin. Wochenschrift, 1930.

Pas de Kernig. Le Babinski existe des deux côtés.

Le 21 novembre au soir la malade est dans le coma.

Le 22 novembre au soir la malade est dans le coma.

Le 23 novembre la malade sort lentement du coma. On lui pratique des injections intramusculaires de calcium Sandoz.

La malade se remet progressivement et guérit les jours suivants.

OBSERVATION 4. — *Un cas de mort par Tréparsol* (1).

X..., cinquante-cinq ans entre à l'hôpital Sainte-Anne le 28 février pour hématomérose survenue le matin même à 7 heures.

Dans les antécédents, il nie tout accident vénérien; il avoue des habitudes éthyliques (3 litres par jour). Depuis 6 mois il souffre de douleurs siégeant dans la zone périombilicale, survenant le matin au réveil et trois heures après le repas de midi, comparées à des brûlures légères, calmées par l'absorption d'aliments. Il a des pituites tous les matins et des renvois acides dans la journée. L'examen montre un ventre souple, la palpation réveille une douleur à droite et au-dessus de l'ombilic. Les selles sont liquides. Le foie plutôt petit n'est pas douloureux. Rien à signaler du côté des appareils respiratoire et circulatoire. T. A. : 16 1/2-9.

(1) Dargein et Doré. Bulletin de la Société Méd. Hôpitaux. Décembre 1926 (Résumé).

Urines peu abondantes ne renferment que des traces d'albumine. Les pupilles sont égales, en myosis, réagissent à l'accommodation et sont paresseuses à la lumière.

Il y a abolition des réflexes rotuliens, achilléens et cutanés plantaires. L'examen de sang donne la formule suivante :

Globules rouges : 3.900.000.

Globules blancs : 16.000.

Poly neutrophiles : 79 %.

Eosinophiles : 2 %.

Lymphocytes : 13 %.

Monocytes : 6 %.

Le B. W. est fortement positif + + + +.

On prescrit alors pendant quatre jours à partir du 4 mars le tréparsol à la dose de 4 comprimés par jour. Cette absorption n'amène aucun trouble; les selles deviennent spontanées, un peu pateuses mais non sanglantes. On cesse le médicament et le 11, c'est-à-dire quatre jours après la dernière prise, on note un léger état de confusion avec embarras de la parole et soubresauts tendineux. Le 12 à 6 heures du matin, le médecin de garde constate un état comateux; le malade fume la pipe, les yeux sont déviés en haut et à gauche; il y a anesthésie cornéenne de ce côté.

On note un Babinski positif de deux côtés et une incontinence des matières fécales.

On pratique une P. L. qui donne issue à un liquide clair où on trouve :

B. W. + + +.

Albumine : 4 gr. 50.

Pas de réaction leucocytaire.

Assez nombreux globules rouges.

Traitement : application de sangsues aux mastoïdes ; saignée de 200 gr. le malade succombe le soir sans avoir repris connaissance.

OBSERVATION 5. — *Encephalitis haemorrhagica durch Spirocid* (1).

Un homme âgé de 40 ans était atteint au début de février 1932 d'angine grave avec stomatite.

A partir du 11 février il a pris 22 tablettes de spirocid (5 gr. 50). Subitement un exanthème morbiliforme avec une forte fièvre sont apparus. Les jours suivants le malade présente des crises convulsives avec perte de connaissance. Après plusieurs jours on note une amélioration et le 30 février le malade a pu quitter l'hôpital. Le traitement consistait dans l'administration d'insuline avec du sérum glycosé à 20 %. Il s'agissait vraisemblablement d'une hypersensibilité du malade, ses deux sœurs sont mortes de méningite.

OBSERVATION 6. — *Accidents pouvant surgir au cours du traitement par le Spirocid* (2).

Il s'agit d'une malade atteinte de diarrhée pour laquelle on institue un traitement par le spirocid. Pendant quatre jours la malade absorbe par voie buccale 3 gram-

(1) S. Issak. Dermat. Wochenschrift, 1932, p. 1628.

(2) Ahmed Sakru. Bull. de la Société Turque de Médecine, 1936, p. 259.

mes du médicament (en quatre jours). Le cinquième jour il y a apparition de fièvre et d'érythème scarlatiniforme diffus. La malade accuse une photophobie marquée, avec céphalée, vertiges et nausées. Mais au bout de quelques jours la diarrhée ayant recommencé on reprend le traitement. La malade absorbe encore 0 gr. 50 de spirocid.

On note l'exagération de l'éruption, des douleurs articulaires avec vomissements.

Dans les urines on constate la présence d'albumine 0 gr. 10, avec quelques cylindres granuleux et des hématies.

La diarrhée et la céphalée persistent, cependant que l'éruption et le vomissement s'amendent. Mais quelques jours plus tard une hémiplegie droite avec aphasie commencent à s'installer progressivement.

La ponction lombaire montre:

Une Tension: 35 (Claude);

Albumine: 0 gr. 45;

70 éléments à la cellule de Nageotte, avec prédominance des lymphocytes.

B. W. : — — —

Grande amélioration après la ponction lombaire et guérison en 10 jours.

OBSERVATION 7. — *Sur un cas d'encéphalite dû au Storvarsol* (1).

Jeune homme, atteint de troubles intestinaux

(1) Sefredin Celik. Académie de Médecine Turque. 28 Avril 1937.

prend pendant 5 jours une tablette de 0 gr. 25 de stovarsol. Le soir du cinquième jour une éruption diffuse apparaît.

La température: 39°.

Le pouls: 110.

On décide de supprimer le stovarsol. Le lendemain, l'éruption diminue et la température tombe à 37°3. Mais un jour plus tard, il se produit une réascension de la température à 39°5 avec pouls à 125.

Le malade est dans le coma. On note des convulsions épileptiformes avec coloration violacée du visage. La ponction lombaire pratiquée montre :

Albumine 0 gr. 30;

Quelques lymphocytes.

Traitement: Le malade reçoit du Calcium IV. avec des bromures et 1 milligramme d'Adrénaline sous-cutanée. Pendant vingt-quatre heures les accès épileptiformes se reproduisent toutes les quatre heures, puis s'espacent. Deux jours plus tard, la température est à 36°5 et on ne note qu'un seul accès par jour.

Le cinquième jour le malade reprend connaissance et guérit les jours suivants.

OBSERVATION 8. — *Über Enzephalitis nach Spirocid (Stovarsol) (1).*

Homme âgé de 36 ans entre à l'hôpital le 18 février 1932. Au début du mois il a fait une angine avec fièvre à 39°. Deux jours plus tard, apparaît une stoma-

(1) Reiter. Deutsche Med. Wochenschrift. 1932.

tite généralisée. La fièvre disparaît progressivement mais la stomatite persiste. Le 11 février son médecin lui ordonne du Spirocid à la dose de quatre tablettes pendant deux jours, ensuite trois tablettes pendant plusieurs jours. Apparition de troubles visuels et douleurs des globes oculaires. Arrêt du traitement pendant une journée et reprise le lendemain. Jusqu'au jour de l'entrée à l'hôpital le malade a totalisé vingt-deux tablettes de Spirocid.

A l'entrée on note:

Température: 40°;

Aphtes avec gengivites.

Adénopathie.

Le 20 février, érythème morbilliforme.

Les jours suivants on note l'apparition de convulsions épileptiformes qui, ensuite font place à une somnolence.

Examen nerveux:

Réflexes rotuliens absents.

Parésie faciale gauche.

Babinski en extension à gauche.

Mouvements itératifs des deux bras.

Réflexe cornéen droit absent.

Signe d'Argyl est paresseux des deux côtés.

Raideur de la nuque et rigidité des membres inférieurs.

On pose le diagnostic d'encéphalite toxique.

Le malade reçoit du sérum glycosé à 50 % en I. V. avec quelques unités d'Insuline par jour.

Evolution: Au bout de deux jours il sort progressivement du coma. On note un Babinski bilatéral avec légère dysarthrie. Le malade présente encore pendant un certain temps des troubles de sommeil et de la miction avec céphalée et sueurs et guérit les jours suivants.

OBSERVATION 9. — *Observation de CHETVERIKOW et SEMENOW (1).*

Femme de 28 ans, mariée, est traitée pour affection intestinale d'origine parasitaire par 0 gr. 25 de stovarsol, quatre fois par jour pendant quatre jours. Elle prend le 23 juillet quatre comprimés de médicament. Le lendemain elle ressent des douleurs au niveau de l'estomac, suivies de céphalée, de vomissements et de fièvre à 38°8.

Le 25 juillet on note des vomissements et un état comateux. Le 26 l'état général est très mauvais. On constate sur tout le corps une éruption papuleuse avec cyanose généralisée, un pouls faible, arythmique, à peine perceptible. En ce qui concerne le système nerveux, on note :

Le myosis avec absence de réflexe d'accommodation à la lumière.

Réflexes achilléens et rotuliens très vifs.

Signe de Babinski bilatéral.

D'autre part, il existe un trismus, un signe de Kōrnig et une incontinence d'urine.

(1) Chetwerikow et Semenoff. Aspect clinique et anatomie pathologique dans un cas d'accidents cérébraux après stovarsol. Klin. Meditsina. 1936.

L'examen du liquide céphalo-rachidien montre 1 gr. 50 d'albumine avec lymphocytose importante. Le 27 on note un tremblement tonique au niveau des membres.

Le 28 le malade est toujours dans le coma.

Le 29 état encore comateux. Les pupilles réagissent à la lumière, l'œil gauche dévié du côté sain. Pas de signe de Körnig. Exagération des réflexes achilléens et rotuliens. Clonus du pied gauche. Signe de Babinski uniquement à gauche. Eruption toxique sur tout le corps.

La malade est transportée dans un service neurologique.

Le 30 juillet toujours état comateux avec rétention d'urine. La malade réagit faiblement à l'excitation douloureuse. Les pupilles réagissent mal à la lumière.

La P. L. montre une hypertension du liquide céphalo-rachidien.

Albumine: 0 gr. 66.

Cellules: 5.

Réaction de Pandy positif.

L'examen bactériologique est négatif.

Le 31 on répète la P. L. et on injecte 40 cc. de sérum physiologique.

B. W. : — — —

On pratique encore des ponctions lombaires le 2 et 4 octobre.

Le 12 octobre on note une amélioration de l'état général. Mais le 19 l'état de la malade s'aggrave, une insuffisance cardiaque avec arythmie apparaît et la malade meurt le 21 octobre.

OBSERVATION 10. — *Sur quelques accidents au cours du traitement de la paralysie générale par le stovarsol sodique (1).*

Les auteurs rapportent deux cas d'accidents graves observés au cours du traitement :

Observation N° 1.

P..., 48 ans, peintre, présente un syndrome typique de paralysie générale. Aspect jovial et satisfait. Intelligence très diminuée. Mémoire très déficitaire et lacunaire. Parole lente scandée avec achoppement. Quelques idées délirantes. Pas de troubles moteurs. La démarche est facile et normale. Force musculaire conservée. Réflexes vifs aux membres inférieurs, normaux aux membres supérieurs.

Pas de Babinski.

Pupilles inégales et irrégulières.

Pas de signes cérébelleux.

Bordet-Wassermann ++ dans le sang.

Cœur et poumons normaux.

Tension artérielle normale.

L'ensemble paraissait très favorable à un traitement stovarsolé.

Le 25 mai on pratique la première injection intraveineuse de 0 gr. 50 de stovarsol sodique. Aucune réaction.

MM. Baudouin, Largeau et Busson. Paris Médical, 1932, n° 32 (résumé).

Le 28 mai dans la matinée deuxième injection de 1gr. de stovarsol sodique. Pas de malaise accusé, mais le soir, température à 38°.

Le 29 mai, une crise de dyspnée très intense avec état syncopal. Sueurs, tremblement, pouls rapide, T.: 38°5..

Une injection d'acétylcholine semble amener une amélioration très notable.

Le 30 mai on pratique la troisième injection de stovarsol sodique de 1 gr. 50. La température vespérale est à 39°.

Le 31 mai, T.: 39. Etat de prostration avec pouls à 120. T. A.: 15-9, bruit de galop, souffle systolique. Foie gros, subictère des téguments, urines rares foncées.

Le 1^{er} juin état stationnaire. Injection d'1/4 de milligramme d'ouabaïne. Urée sanguine 0 gr. 45. T. : 38°5.

Le 7 juin, état comateux. Crise dyspnéique. T. A. 18-10,5 Saignée de 200 gr. Erythème généralisé morbiliforme.

Le 8 juin, ictus avec chute de la température à 36°.

Hémiplégie gauche avec signe de Babinski.

Déviation conjuguée de la tête et des yeux à droite.

Arythmie. Bruit de galop.

Le 9 et 10 juin, état comateux. Respiration de Cheyne-Stokes. Température à 38° puis 39°. P. L., liquide clair non hypertendu, 150 éléments par mm³. Culot formé par lymphocytes. Très rares poly., pas de globules rouges.

Albumine 2 gr. Wasserman ++.

Le 11 juin, température à 40°. Coma complet.

Le 12 juin. Température à 40°1, puis à 40°3.

Le 13 juin, décès.

Observation N° 2.

D... Louis, quarante-huit ans, ingénieur électricien. Chancre de la verge en 1917. Traité par injections intramusculaires jusqu'en avril 1918. Aucun traitement depuis cette époque. En 1931, apparition progressive du syndrome typique de paralysie générale.

— Sang: Ilecht +++

Wasserman +++

Kahn ++

Vernes 23

Urée: 0 gr. 37.

— Liquide céphalo-rachidien:

Tension 21-16 (Claude).

Lympho : 33 éléments par champ.

Albumine: 0 gr. 15.

B. W. +++; Takata-Ara +++

Benjoin 222 222 2222 000 000

Cœur et tension artérielle normaux.

Foie normal. Reins normaux.

Cas favorable pour traitement assez énergique.

Impaludation le 13 janvier 1932. Premier accès le 22 janvier. Deuxième accès le 7 février 1932. L'état général se maintient bon. Du 13 février au 18 mars 1932, reçoit une série d'Uclarsyl (injections).

Examen du sang le 22 mars:

Hecht + + +

Kahn + +

B. W. + + | +

Vernes 10.

P. L. Lymphocytes 8.

Albumine 0 gr. 70.

B. W. +

Takata-Ara + + +

Benjoin 22210 22222 000 000

Le 27 avril 1932, bon état général. Etat psychique amélioré. L'achoppement persiste. Aspect calme. Propos cohérents. Mais l'affaiblissement psychique demeure encore notable. On institue le traitement stovarsolé, en injections sous-cutanées quotidiennes de 1 gramme. Du 30 avril au 10 mai le malade reçoit ainsi 14 grammes de stovarsol sodique.

Le 11 mai, brusquement se déclenche un état de mal épileptique qui se prolonge pendant 48 heures.

Convulsions généralisées, semblant prédominer du côté droit avec perte complète de connaissance. Pas de parésie.

Coma complet. Ascension terminale de la température à 40. Malgré les injections d'acéthylcholine et de gardénal, le malade succombe le 13 mai dans la matinée.

Le liquide céphalo-rachidien recueilli le 13 mai montre:

3 lymphocytes.

0 gr. 50 d'albumine.

B. W. ++++

La tension du liquide est normale.

OBSERVATION 12. — *Apoplexie séreuse par treparsol* (1).

La nommée Denise R..., âgée de vingt-trois ans, est entrée à l'hôpital le 11 février 1928, salle Henri-IV, dans mon service à l'hôpital Saint-Louis. La malade était auparavant en traitement ambulatoire pour une keratose palmaire des pulpes digitales et de l'éminence thénar de la main gauche dont la nature était difficile à déterminer et pour laquelle un traitement antisyphilitique d'épreuve était institué. (Tréparsol quatre comprimés par jour).

Le 11 février 1928 elle arrive, conduite par sa tante, qui déclare que, depuis la veille, l'état de sa nièce s'est modifié subitement. Elle a été très agitée toute la nuit, cherchant à s'échapper de son lit, en proie du délire (idées délirantes non systématisées). En même temps, elle a présenté des vomissements répétés.

A l'examen, ce même jour, la malade somnolente a l'air hébétée, les yeux fixes, les traits figés. On note une certaine tendance à la catatonie la malade conservant les attitudes qu'on lui impose. Sa démarche est un peu ébrieuse. Elle répond à peine aux questions posées, par quelques mots inintelligibles. Elle est admise d'urgence et on pense à la possibilité d'une encéphalite léthargique.

(1) Milian et Garnier. Revue française de Dermat. et Vénérol., Juin 1928 (résumé).

A la contre-visite du soir, on la trouve plus somnolente, répondant très mal aux questions qu'on lui pose, répétant des mots incohérents.

Elle se plaint de la tête.

L'examen ne montre alors aucune atteinte viscérale ou nerveuse. Pas de signe de Körnig.

Pas de raideur de la nuque.

Les réflexes rotuliens et achilléens sont vifs, mais égaux des deux côtés. Le réflexe cutané plantaire est normal en flexion des deux côtés. Les pupilles sont égales, réagissent à la lumière. Il existe de la photophobie.

A 6 heures du soir, ce même jour, surviennent des crises épileptiformes qui se succèdent fréquentes entre six heures et huit heures du soir. Pendant la crise:

Incontinence d'urine et abondant écoulement de salive spumeuse.

On pratique une ponction lombaire qui montre:

Cellule Nageotte: 8 éléments par mm³;

Albumine: 0 gr. 85.

B. W.: 0.

Après la ponction lombaire les crises comitiales reprennent subintrantes, malgré l'absorption de gardénal (0 gr. 20) et un lavement de chloral (4 gr.).

Le 12 février, au matin, la malade est dans le coma complet et en résolution musculaire.

Les réflexes rotuliens et achilléens sont absents. Les réflexes des membres supérieurs existent normaux. Le réflexe plantaire se fait en flexion des deux côtés. Le cœur est régulier.

Pouls à 110.

T. A. 13 1/2.

La température, qui était la veille au soir à 37°6 est ce matin à 39°.

Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine. On prélève du sang pour dosage d'urée, qui donne 0 gr. 56.

Le coma persiste jusqu'au lendemain matin, où la malade meurt en hyperthermie à 42°8.

OBSERVATION 13. — *Observation de HERZ (1).*

Nourrisson de neuf mois atteint d'adénite inguinale avec Wasserman négatif, présente après absorption de 0 gr. 60 de Spirocid une élévation thermique, somnolence avec vomissements. On note un exanthème maculopapuleux sur l'abdomen. A la somnolence succède un état d'excitation avec cris, agitation et tremblement des extrémités. A la ponction lombaire on note 300 éléments au mm³. Après la ponction lombaire amélioration notable et guérison.

(1) Herz. Über Spirocidschadigungen. Deutsche Med. Wochensch., 1930.

CHAPITRE VIII

CONCLUSIONS

1° Tout autant que les arsenicaux trivalents les arsenicaux pentavalents peuvent déterminer des accidents cérébraux graves qui se présentent avec la même allure clinique.

2° Trois formes symptomatiques peuvent être décrites. Une forme convulsive réalisant le tableau d'apoplexie séreuse — la plus fréquente — une forme hémiplégique et une forme apoplectique.

3° Les accidents surviennent le plus souvent au cours du traitement par le Stovarsol absorbé par voie digestive et dès le début de la cure.

4° Aucune cause prédisposante ne peut être déterminée avec certitude.

5° Les lésions anatomiques consistent en lésions de vaso-dilatation et de stase.

6° Comme les accidents de toute chimiothérapie, les accidents arsenicaux pentavalents posent des problèmes de pathogénie difficiles à résoudre, les théories de l'intolérance semblent ici les plus défendables.

7° Le diagnostic est facile à poser, à condition de connaître l'éventualité des accidents aussi graves au cours d'un traitement réputé inoffensif.

8° Le pronostic est difficile à fixer au début des accidents; l'élévation progressive de la température, l'hypertension, les irrégularités du pouls et de la respiration sont, plus que la forme même revêtue par les accidents nerveux, des éléments de fâcheux pronostic.

9° Le traitement consiste en injections d'adrénaline et de strychnine; il est délicat d'en apprécier l'efficacité — certains malades sont morts en dépit de sa mise en œuvre — d'autres ont guéri dans les cas où il n'avait pas été employé.

10° Au point de vue prophylactique, il convient d'interrompre une cure d'arsenicaux pentavalents aux premiers troubles digestifs ou s'il apparaît un malaise inexpliqué, de la céphalée, des vertiges. Mais certains cas ont un début si brutal qu'aucune mesure préventive ne peut être instituée.

Vu
Le Doyen :
BAUDOUIN

Vu
Le Président de la Thèse :
PASTEUR-VALLERY-RADOT

Vu et permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté des Sciences
chargé des fonctions de Recteur de l'Académie de Paris
CH. MAURAIN

BIBLIOGRAPHIE

- WORMS (Robert). — Accidents cérébraux graves consécutifs à l'administration par voie vaginale d'un comprimé de stovarsol. (*Société médicale des Hôpitaux*, communication du 13 janvier 1939).
- MILIAU et GARNIER. — Apoplexie survenue par tréparsol. (*Revue française de Derm. et de Vénér.*, juin 1928).
- DARGEIN et DORE. — Un cas de mort par tréparsol. (*Bulletin et Mém. de la Société médicale des Hôpitaux*, décembre 1926).
- CHETVERIKOW et SEMENOW. — Aspect chimique et anatomie pathologique dans un cas d'accidents cérébraux après le Stovarsol. (*Klin. Meditsina* 1936, p. 385).
- REITER. — Uber enzephalitis nach Spirocid. (*Deutsche Med. Wochenschrift* 1932).
- SZWIRANSKI (Simon). — Les contre-indications à l'emploi des arsenicaux pentavalents dans la syphilis. (*Thèse* 1937. U. 414).
- TZANCK (Arnault). — Immunité, Intolérance, Biophylaxie.

- MAY (Etienne). — Un cas de mort par Tréparsol. (*Société médicale des Hôpitaux*, février 1926).
- ASCHNER. — Schweres cerebrales Krankheitsbild nach Spirocid. (*Wiener Klin. Wochen.* 1930, p. 581).
- BEAUDOIN, LARGEAU et BUSSON. — Sur quelques accidents au cours du traitement de la P. G. par le stovarsol sodique. (*Paris Médical* 1932, N° 32).
- ISAAK (S.). — Enzephalitis durch Spirocid. (*Dermat. Wochenschrift*, 1932, p. 1628).
- SEFREDIN CELIK. — Sur un cas d'encéphalite dû au stovarsol. (*Académie de Médecine Turque*, 28 avril 1937).
- AHMED SUKRU. — Accidents pouvant surgir au cours du traitement par le spirocid. (*Bull. de la Société turque de médecine*, 1936).
- HERZ. — Über Spirocidschädigungen. (*Deutsche Med. Woch.*, 1930, p. 1483).
- SEZARY. — Traitement de la Syphilis, Paris 1937.
- BRONARDEL. — Les empoisonnements criminels et accidentels. Paris 1902.
- IZARD. — Caractères de l'hypersensibilité au Stovarsol. (*Paris Médical*, N° 32, 1925).
- TANNENBERG. — *Dermat. Wochenschrift*, 1932, p. 1630.
- SCHWARZ. — *Med. Klin*, 1925, p. 669.
-

IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
P A R I S
